

Serum-Mineralien, periphere und portal-venöse
Immunoreaktivität von Gastrin und calciotropen
Hormonen unter dem Einfluß verschiedener
Formen von Vagotomie bei der Ratte

Hinweise für die Annahme, daß Hypergastrinämie
kein hypocalcämisches Prinzip ist

von
Clemens Rittinger
aus
Nürnberg

Diss. Delange
1984

1984 #224

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik

der Universität Erlangen-Nürnberg

Direktor: Prof. Dr. med. F. P. Gall

**Serum-Mineralien, periphere und portal-venöse
Immunoreaktivität von Gastrin und calciotropen
Hormonen unter dem Einfluß verschiedener
Formen von Vagotomie bei der Ratte**

Hinweise für die Annahme, daß Hypergastrinämie
kein hypocalcämisches Prinzip ist

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Friedrich - Alexander - Universität

Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Clemens Rittinger

aus

Nürnberg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Professor Dr. F. Wolf
Referent: Professor Dr. Dr. P.O. Schwille
Korreferent: Professor Dr. F.P. Gall
Tag der mündlichen Prüfung: 09.04.1984

Gewidmet meinen Eltern, die mich während
meiner gesamten Ausbildung immer opfer-
bereit unterstützten.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einführung	1
Material und Methoden	3
Versuchstiere	3
Präparationen	4
Modus der Fütterung und Blutentnahme	6
Analysen im Serum	7
Berechnungen und Statistik	9
Ergebnisse	9
Einfluß von Vagotomien und (Penta)- Gastrin-Vorbehandlung	9
Pilotdaten zum Einfluß der Diät nach Vagotomie	11
Diskussion	11
Zusammenfassung	18
Literaturverzeichnis	19
Anhang	24
Tabellen	24

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Einführung

Abdominale Vagotomien in verschiedener Form werden gegenwärtig in der chirurgischen Behandlung gastroduodenaler peptischer Ulcera weltweit praktiziert, weil sie Magensäure und Pepsin sicher reduzieren. Gemeinsam ist allen Vagotomien eine nachfolgende chronische Hypergastrinämie, die hoch-selektive Vagotomie (HSV) als das heute am stärksten verbreitete Verfahren eingeschlossen.

Die Rolle von Gastrin im Mineralstoffwechsel ist unklar. Einige Autoren betrachten endogene Hypergastrinämie nach Antrum-Exklusion bei der Ratte als Stimulus für das Wachstum der Nebenschilddrüsen auf der Basis einer Hyperplasie der Parenchymzellen (1). Sie vermuten deshalb gesteigerte Sekretion von Parathormon und Calcitonin, auch in Abwesenheit von Hypocalcämie (1). Andere Autoren berichten auch bei der Ratte über hypocalcämische Wirkung hochdosierter exogener Gastringaben (2), ausgelöst durch verringerten Calcium-Efflux aus dem Knochen als Folge reduzierter Knochen-Resorption (3). Bei Patienten mit präoperativem Duodenalulcus fanden wir bis zu fünf Jahren nach HSV im Serum erniedrigtes Gesamt-Calcium bei stabilem ionisierten Calcium (4), unverändertes Parathormon und unveränderten Knochen-Mineralgehalt (5). Aus diesen Beobachtungen bleibt ungeklärt, ob HSV allein, oder Hypergastrinämie allein, Änderungen des Calcium-Stoffwechsels bewirken können. In der vorliegenden Studie an der Ratte, einer Spezies mit dokumentierter Interaktion von

Abkürzungen in dieser Arbeit: Hoch-selektive Vagotomie - HSV; Super-selektive Vagotomie - SSV; Trunkuläre Vagotomie - TV; Scheinoperation - Sham

gastrointestinalen Faktoren und Calcium-Homöostase (6,7), untersuchten wir den Einfluß von drei Vagotomie-Formen und von exogenem (Penta)gastrin auf den Calcium-Stoffwechsel, Gastrin, Calcitonin und Parathormon im peripheren und portalen Blut.

Material und Methoden

Versuchstiere

Insgesamt wurden 74 männliche Sprague-Dawley-Ratten (Gassner; Coburg) im Zeitraum von Oktober bis Dezember studiert. Ihr Körpergewicht betrug 200-240 g. Sie waren bei $23 \pm \text{SEM } 1^\circ\text{C}$ Raumtemperatur und ca. 60-65 % relativer Luftfeuchtigkeit untergebracht und wurden mit pelletierter Ratten-Standarddiät (No. 1310, Altromin; Lage) und Leitungswasser ad libitum gefüttert. Die Tiere wurden unterschiedlichen Versuchsgruppen zugeordnet (s. Präparationen).

Präparationen

- 1) Schein-Operation (Sham I; Sham III; n = 22) : mediane Laparotomie in Nembutal (Abbott; Ingelheim)-Anästhesie (50 mg/kg intraperitoneal), Exposition von Magen und Dünndarm-Konvolut mit anschließendem Bauchwandverschluß;
- 2) HSV (n = 10) : Laparotomie wie unter 1), anschließend mikrochirurgische Darstellung von Vagusfasern und Blutgefäßen an der Vorder- und Hinterwand der Fundusregion, bei sorgfältiger Erhaltung der Nervenfasern zu Antrum bzw. Rumen (technische Einzelheiten s. Ref. 8);
- 3) Super-selektive Vagotomie (SSV; n = 10) : Vorgehen wie unter 2), jedoch bei Erhaltung der fundischen Blutgefäße. Das Studium dieser Sonderform der Vagotomie (technische Einzelheiten s. Ref. 8) erschien gerechtfertigt, weil mit der traditionellen HSV der Fundus auch sympathektomiert wird (adrenerge Fasern verlaufen peri-vaskulär);
- 4) Trunkuläre Vagotomie (TV; n = 9) : Vorgehen wie unter 1), mikrochirurgische Identifizierung der beiden Vagus-Stämme ca. 5 mm oberhalb der incisura cardiaca des Magens und ringförmige Denervierung, anschließend Pyloroplastik zur Sicherung einer ausreichenden Magenentleerung (s. unten). Diese TV-Präparation erschien notwendig, weil der Fortfall vagaler Einflüsse auf die Leber über eine Änderung der Aktivität der 25-Hydroxylase einen veränderten Versorgungszustand mit 25-Hydroxyvitamin D nach sich ziehen könnte. Anomalien im Calcium-Stoffwechsel nach TV könnten deshalb Ausdruck zusätzlicher, d. h. gastrinunabhängiger Störungen sein;

- 5) (Penta)gastrin-Vorbehandlung (n = 13) : Schein-Operation entsprechend 1), zusätzlich 2 x tägliche (8.00 morgens, 18.00 abends) intraperitoneale Injektion von jeweils 250 µg/kg Pentagastrin (Gastrodiagnost, Merck; Darmstadt) in 240 µl 0.15 M Kochsalzlösung. Diese Pentagastrin-Dosis stimuliert die Wachstumsrate gastrointestinaler Epithelien (sog. trophischer Gastrin-Effekt; 9,10) und setzt bei der Ratte binnen 60 min thyreoidales Calcitonin frei (6);
- 6) Kochsalz-Vehikel-Vorbehandlung (n = 10) : Vorgehen wie unter 5), jedoch ohne Pentagastrin.
Mit Hilfe der Tier-Präparationen 5) und 6) sollte geklärt werden, ob die zusammen mit Post-Vagotomie-Hypergastrinämie zu beobachtenden metabolischen Änderungen spezifisch für Gastrin sind.

Bei allen Tieren wurde (14 Tage vor der Blutabnahme) durch einmalige subkutane Injektion von 100 µCi ⁴⁵Calcium (Amersham-Buchler, Braunschweig) in 400 µl 0.15 M Kochsalzlösung ein für Parathormon und Calcitonin empfindlicher tiefer Knochen-Pool von austauschbarem Calcium vormarkiert (11), um versuchsbedingte Einflüsse auf den skelettalen Calcium-Efflux via Blut zu erkennen (12). Die anschließende Versuchsdauer war 11 Tage, bezogen auf den Zeitpunkt der Operation bzw. den Beginn anderer Präparationen.

Modus der Fütterung und Blutentnahme

Nach der Operation bzw. im Verlauf der anderen Präparationen wurde den Tieren weiterhin Standard-Diät (s. oben) und Leitungswasser ad libitum angeboten, mit einer Ausnahme: die neun Tiere nach TV und die zugehörige Kontrollgruppe (Sham III; Tabelle 1) erhielten eine pulverisierte faserfreie Diät (No. C-0200, Altromin; Lage), supplementiert durch eine synthetische bilanzierte faserfreie Diät (90 : 10; w/w) (Biosorbin, MCT, Pfrimmer; Erlangen). Dies wurde nötig, weil unter Normaldiät + Pyloroplastik Ballonierung des Magens und Todesfälle auftraten. Beide Diäten geben pro kg ungefähr 9 g Calcium sowie 1000 IU (1310) bzw. 25000 IU (C-0200) Vitamin D₃ ab. Unter der faserfreien Diät fehlen Zeichen von Malabsorption (Diarrhoe). Die sich dabei ergebenden Serumspiegel von 25-Hydroxyvitamin D liegen im unteren (No. 1310 : 5.2-18.4 ng/ml) und im oberen (No. C-0200 : 19.0-47.2 ng/ml) Normbereich (unpublizierte Daten).

Am 11. Tag wurde nach vorherigem Futterentzug über 18 h in Nembutal-Narkose (s. oben) Blut aus der Pfortader, anschließend aus der Aorta, in vorgekühlte Röhren entnommen. Das Serum wurde bei -30°C bis zur Analyse gelagert. Der Magen wurde entlang der großen Kurvatur eröffnet und unter Darstellung der Mucosa insgesamt auf Hypertrophie überprüft.

Analysen im Serum

Gesamtprotein durch Refraktometrie; Gesamt-Calcium mittels komplexometrischer (EDTA) Titration; ionisiertes Calcium mittels einer calcium-sensitiven Elektrode (SS-20, Orion; Richmond); ^{45}Ca Calcium in 0.2 ml Probenvolumen zugegeben zu 10 ml Minisolve (Zinsser; Frankfurt), mittels Flüssigkeits-Szintillations-Spektrometrie (BF-5000, Berthold; Wildbad), wobei eine Quench-Korrektur nicht erforderlich war; Magnesium mittels Atomabsorptions-Spektrometrie; anorganisches Phosphat mittels der Mikromethode nach Chen et al. (13).

Radioimmunoassays (Dysäquilibrium-Technik; 4°C) in Proben aus Aorta und Pfortader (alle Serumproben des gesamten Experiments wurden jeweils in einem Assay ausgewertet): Gastrin- in Analogie zum Vorgehen von Stadil und Rehfeld (14). Der Kaninchen-Antikörper hat nur schwache Erkennungsstellen für Pentagastrin (bei Serumspiegeln von ca. 15 ng/ml werden 50 % Tracer vom Antikörper verdrängt; P.O. Schwille, unpublizierte Daten) jedoch werden alle zirkulierenden Gastrin-Spezies erkannt (Hemmung der Tracer Bindung durch Gastrin-17 bzw. Gastrin-34 auf molarer Basis ist grob 1 : 1). Gastrin-17 diente als Standard und Tracer. Die Inkubationszeit ist 72 h, davon 48 h mit Tracer. Calcitonin- in Analogie zur Messung von humanem Calcitonin (15). Der Ziegen-Antikörper gegen humanes Calcitonin kreuzreagiert mit thyreoidalem extraktiven Ratten-Calcitonin (freundlicherweise überlassen von Dr. Raue, Heidelberg). Verdünnungsstufen ergeben grob standard-parallele Kurven. Humanes Calcitonin wurde als Standard und Tracer verwandt. Die Inkubationszeit ist 216 h, davon 96 h mit Tracer. Parathormon- in Analogie zu einem früher beschriebenen Vorgehen (16). Der Schaf-Antikörper (AS-478; freundlicherweise überlassen von der European PTH

Study Group) erkennt erhöhtes Parathormon im Plasma der Ratten während EDTA-Infusion (P.O. Schwille; unpublizier- te Daten). Verdünnungsstufen dieser Proben liefern grob standard-parallele Kurven. Als Standard und Tracer wurde hochgereinigtes bovines Parathormon (1-84) (Inolex; Chicago) verwandt. Die Inkubationszeit ist 144 h, davon 72 h mit Tracer. Die beobachtete Immunoreaktivität aller Hormone wurde in pg-equiv/ml des jeweiligen Standards ausgedrückt. Die intra- und inter-assy Präzision (Variationskoeffizient in Prozent) ist 25 Prozent bei allen drei Hormonen. Die Nachweisgrenzen sind (pg-equiv) : 0.3, 2.5, 20 (gleiche Reihenfolge).

Berechnungen und Statistik

Für die Hormone werden porto-systemische (P/A) Gradienten berechnet. Alle Ergebnisse werden als Mittelwerte $\pm$ SEM dargestellt. Die Prüfung der Unterschiede auf Signifikanz ($p < 0.05$) erfolgte mittels t-Test für ungepaarte Beobachtungen (17).

Ergebnisse

I. Einfluß von Vagotomien und (Penta)Gastrin-Vorbehandlung

- 1) Makroskopische Betrachtung der Magenschleimhaut
Bei keinem der Versuchstiere waren oberflächliche Erosionen der Mucosa zu finden. Nur bei den Gruppen Sham II + PG, jedoch nicht bei der Gruppe Sham II + S, war eine Schleimhauthypertrophie, sichtbar an der Faltenformation (quantitative Daten wurden nicht erstellt) des gesamten Magens, insbesondere der Fundus-Region, feststellbar.

- 2) Mineralien und Gesamtprotein im peripheren Serum (Tabelle 1; I)

Gesamtprotein wird durch Vagotomie nicht beeinflusst. Gesamt-Calcium wird sowohl durch HSV wie auch durch SSV reduziert, aber durch exogenes Gastrin nicht beeinflusst. Nach TV ist Gesamt-Calcium ebenfalls unverändert. Das mittlere ionisierte Calcium der Ratte ist ca. 20 Prozent höher als beim Menschen, aber weder HSV oder SSV, noch exogenes Gastrin beeinflussen diese Fraktion. Umgekehrt erhöht TV ionisiertes Calcium. ⁴⁵Calcium, spezifische Aktivität und Magnesium werden durch Vagotomie nicht verändert, aber Phosphat wird durch TV erhöht.

3) Hormone im peripheren und portalen Serum

Tabelle 1; II)

Gastrin: Jede Form von Vagotomie bewirkt auch bei der Ratte die Entwicklung einer Hypergastrinämie, reflektiert durch erhöhtes Gastrin im peripheren und portalen Blut. Der stärkste Gastrin-Anstieg erfolgt nach TV (ca. 400 Prozent, bezogen auf Sham III). Unter exogenem Gastrin fällt das 6 bis 8 h später meßbare Gastrin unter die Werte in der Vergleichsgruppe Sham III ab (Aorta und Pfortader). Alle mittleren P/A-Gradienten von Gastrin sind vergleichbar mit jenen, welche in der Literatur für verschiedene Spezies angegeben werden. Die Gradienten werden weder durch Vagotomie, noch durch exogenes Gastrin, noch durch die faserfreie Diät (s. Tabelle 2) beeinflußt.

Calcitonin: Peripher meßbares Calcitonin liegt bei allen Tieren in einer bereits früher von uns (18) und anderen (6) beobachteten Größenordnung.

Parathormon: Verglichen mit den schein-operierten bzw. vehikel-behandelten Tieren bleibt mittleres peripheres Parathormon nach Vagotomie bzw. Gastrin-Behandlung unverändert. Die Größenordnung von peripherem Parathormon korrespondiert gut mit jener, welche unter Benutzung des gleichen Assay beim Menschen beobachtet wird (16).

In allen sieben Versuchsgruppen ist das mittlere Parathormon in der Pfortader höher als peripher (P/A-Gradienten > 1.0), in drei Gruppen ist der porto-systemische Unterschied signifikant (Sham I; SSV; Sham II + PG).

II. Pilotdaten zum Einfluß der Diät nach Vagotomie

Auf der Basis der in Tabelle 1 aufgeführten Daten, aus welchen ersichtlich ist, daß der Mittelwert von Parathormon und der porto-systemische Calcitonin-Gradient P/A in den Gruppen Sham III und TV (faserfreie Diät) geringer ist, als bei den Gruppen Sham I, HSV und SSV (Normaldiät), erscheint ein statistischer Vergleich des Einflusses der Diätzusammensetzung auf diese Variablen gerechtfertigt. Die Schichtung dieser Daten (Tabelle 2) ist gerechtfertigt, weil die zugehörigen porto-systemischen Hormongradienten aller drei Hormone, trotz der endogenen Hypergastrinämie nach Vagotomie, nicht signifikant verschieden waren (d. h. Gruppen wie in Tabelle 1, ohne Sham II + PG, Sham II + S). Andererseits wurden die beiden Gruppen (Sham II + PG, Sham II + S; Tabelle 1), die während der Versuchsperiode wiederholte Injektionen erhielten, in dieser Aufstellung vernachlässigt, da, wie berichtet wird, hohe Dosen von Pentagastrin die Freisetzung trophischer Faktoren bewirken (19). Die als vorläufig zu betrachtenden Daten aus den gepoolten Gruppen (Sham I + HSV + SSV versus Sham III + TV; Tabelle 2), bestätigen einen stabilen P/A-Gradienten für Gastrin. Bei Fütterung der faserfreien Diät entwickelt sich jedoch bei den Tieren ein erniedrigter P/A-Gradient von Parathormon, sowie eine Tendenz zu niedrigem P/A-Gradienten von Calcitonin ($p < 0.10$) und ein erhöhtes Gesamtprotein.

Diskussion

Diese Kurzzeit-Studie an der Ratte zeigt, daß Vagotomie mit milden Störungen des Calcium-Stoffwechsels vergesellschaftet ist (Tabelle 1), was vergleichbar ist mit der

Stoffwechselsituation bei Patienten, die sich wegen duodenaler Ulcera einer HSV unterzogen haben (4,5). Es ist weiterhin anzunehmen, daß die Fütterung einer faserfreien Diät im Zusammenhang steht mit einem leicht unterschiedlichen Calcium-Stoffwechsel, verglichen mit der Fütterung einer üblichen Diät. Viele Forschungsansätze zielen gegenwärtig darauf hin, den Einfluß von Quantität und Qualität der in Nahrungsmitteln enthaltenen Fasern auf andere kleinmolekulare Blutbestandteile aufzuklären (20).

Calcium-Stoffwechsel nach Vagotomie

Die disparate Entwicklung von Gesamt-Calcium (Abnahme bei HSV, SSV) und von ionisiertem Calcium (Zunahme bei TV) läßt vermuten, daß in Gegenwart einheitlicher sub-totaler Reduktion von Magensäure nach den drei Vagotomien (18) eine unterschiedliche Feinregulation des Calcium-Stoffwechsels vorherrscht. Auf der Basis der verfügbaren Daten sind Einblicke in die Mechanismen nur unvollständig. Vorausgesetzt, die gemessene Immunreaktivität reflektiert auch die Bioaktivität des jeweiligen Hormons, insbesondere von Calcitonin und Parathormon, kann eine vagotomiebedingte Entwicklung von sekundärem oder regulativem Hyperparathyreoidismus ausgeschlossen werden. Bei dem HSV- und SSV-Modell könnte, zumindest theoretisch folgende Verknüpfung zum Tragen kommen: Hypergastrinämie $\rightarrow$ Stimulation der C-Zellen bzw. Calcitoninsekretion $\rightarrow$ Abnahme des Serum-Calciums $\rightarrow$ Langzeit-Stimulation von Parathormon $\rightarrow$ Mobilisation von Knochen - oder enteralem Calcium $\rightarrow$ Anstieg von ionisiertem Calcium. Argumente gegen diese Vorstellung sind der normale Calcium-Efflux aus dem Knochen, reflektiert durch Serum - 45 Calcium, die stabile spezifische Aktivität, sowie das angestiegene Phosphat. Nach TV (mit Anstieg des ionisierten Calcium) vermuten wir einen Einfluß der faserfreien Diät auf den Calcium-Stoffwechsel derart, daß infolge rascher Verfügbarkeit freier Ionen pro Einheit Darmlänge und pro Einheit Zeit auch vermehrt Calciumionen vom Darmlumen ins Blut passieren. Auf diesem Wege könnte der Überschuß an Calciumionen auf die calciumsensitiven Erfolgsorgane wirken, z.B. auf die Produktionsorte von Parathormonen und damit deren porto-systemische Gradienten vermindern (Tabelle 2).

Die Paarfütterung der Tiere nach HSV, SSV und Schein-Operation eliminiert den Abfall von Gesamt-Calcium bei HSV und SSV (Tabelle 1) (S. Ruf, P.O. Schwill; das Manuskript ist in Vorbereitung); dies macht einen fütterungsbedingten Effekt wahrscheinlich. Die Frage, ob die Tiere, die in unserem Versuch ad libitum gefüttert wurden, nach HSV, SSV oder TV weniger Futter aufnehmen und deshalb eine geringere Calciumaufnahme haben, als scheinoperierte Tiere, wurde in der vorliegenden Studie nicht endgültig überprüft. Bei Parallelversuchen mit Ratten, bei denen eine HSV oder SSV angelegt wurde, beobachtete man einen normalen Gewichtsverlauf, einen Sachverhalt, der in unserem Labor ebenfalls bei Patienten mit duodenalen Ulcera festgestellt wurde.

Ionisiertes und ultrafiltrierbares Serum-Calcium korrelieren unter normalen Bedingungen eng (21). Setzt man voraus, daß die Vagotomie die Fraktion frei filtrierbarer Calcium-Komplexe nicht verringert, kann die aufgetretene Verminderung des Gesamt-Calciums nur durch einen Rückgang der proteingebundenen Fraktion des Serum-Calciums erklärt werden. Trifft diese Annahme zu, so wird eine Abnahme der proteingebundenen Fraktion nicht einfach durch eine Abnahme des mitgebundenen Gesamtproteins reflektiert, welches stabil ist (Tabelle 1). Gleiches gilt für Albumin nach Vagotomie (unpublizierte Daten), als dem quantitativ wichtigsten calciumbindenden Serumprotein. Eine Aufklärung der hypocalcämischen Impulse von HSV und SSV bei der Ratte erfordert deshalb eine Studie aller Serum-Calciumfraktionen, sowie der Interaktionen von Calciumionen und Proteinen und der Faktoren, die diese Interaktionen beeinflussen. Darüber hinaus wären ebenso Kenntnisse über die Calcium-Harnausscheidung nach Vagotomie bei der Ratte zu wünschen. Bei vagotomierten Menschen jedoch ist - vorausgesetzt,

daß das Gleichgewicht des freien Serum - Calciums nicht gestört ist - die Calciumausscheidung über die Niere normal, oder sogar erniedrigt (22).

Die mögliche Rolle der Hypergastrinämie

Post-Vagotomie-Hypergastrinämie scheidet als ein solcher oben genannter Einflußfaktor wahrscheinlich aus, weil auch die nach TV am stärksten ausgeprägte Hypergastrinämie nicht mit verändertem Gesamt-Calcium vergesellschaftet ist. Außerdem scheint Pentastrin das meßbare endogene Gastrin zu supprimieren (Tabelle 1). Diese Erkenntnis weist darauf hin, daß große Blutspiegel von bioaktiven Gastrin-Fragmenten mit den Regulationsmechanismen für Calcium nicht interferieren können. Unsere Beobachtungen erlauben deshalb die pauschale Feststellung, daß ein Gastrin-Excess per se den Calcium-Stoffwechsel der Ratte nicht modifiziert. Obwohl unser Kurzzeitversuch mit denen anderer Arbeitsgruppen vergleichbar ist, sind unsere Folgerungen nicht mit denen vergleichbar: 1) Stimulation der Glandula parathyroidea nach Vagotomie (Kaninchen; 23), 2) bei Anwendung einer alternativen Technik zur Entwicklung der Hypergastrinämie trat der gleiche Effekt auf (Ratte; 24), 3) nach hohen exogenen Gastrin-Dosen tritt Hypocalcämie auf (Kaninchen; 2, 3). Wir fanden nach Gabe von exogenem Gastrin keine Änderung des Netto-Transportes von Calcium im Dünndarm (Ratte; 25). Die berichteten Unterschiede des Calcium-Stoffwechsels bei der Ratte, für die gastrinbedingte Effekte verantwortlich gemacht wurden, sind wahrscheinlich Ausdruck differenter experimenteller Techniken, anderer unspezifischer Faktoren, oder aber unterschiedlicher Diät während der Versuchsperioden.

Einfluß der Diät

Die Daten in Tabelle 2 vermitteln den Eindruck, daß die Zusammensetzung der Diät, besonders der Fasergehalt, die Antwort des Stoffwechsels auf Vagotomie zumindest teilweise bestimmt. Außerdem scheint es, daß bei normalem Fasergehalt der Diät mehr Parathormon- und Calcitonin-Immunoreaktivität im splanchnischen Blut auftritt (P/A-Gradienten > 1.0); umgekehrt erfolgt eine Verringerung von Parathormon bei einer faserfreien Diät. P/A-Gradienten > 1.0 für Parathormon bei der Ratte werden hier nach unserem Wissen erstmals beschrieben. Sie bestätigen eine Mitteilung für Parathormon-Immunoreaktivität splanchnischen Ursprungs beim Menschen (26) und stimmen überein mit a) Vorkommen von Calcitonin-Immunoreaktivität außerhalb der Schilddrüse (Einzelheiten s. Ref. 27), b) meßbarer Parathormon-Immunoreaktivität im peripheren Venenblut von Patienten mit chirurgisch verifiziertem Hypoparathyreoidismus (28, 30), c) der Existenz eines splanchnischen calcämischen Faktors (6, 30).

Zusammenfassung

Im Kurzzeit-Versuch über 14 Tage wurde bei der Ratte ($n = 74$) der Einfluß von verschiedenen Formen abdominaler Vagotomie (hoch-selektive, HSV; super-selektive, SSV; trunkuläre, TV) und von exogenem Gastrin auf Calcium-Stoffwechsel, Gastrin, Calcitonin, Parathormon im peripheren und Pfortaderblut untersucht. Alle Vagotomien bewirken eine Hypergastrinämie (portal, peripher). Gesamt-Calcium wird durch HSV und SSV (= selektive Durchtrennung der fundischen Vagusfasern) erniedrigt, ionisiertes Calcium durch TV erhöht. ⁴⁵Calcium (als Indikator des Calcium-Effluxes aus dem Knochen), Gesamteiweiß, Magnesium, Calcitonin, Parathormon bleiben stabil. Pentagastrin, intraperitoneal injiziert (pro Tag 2 x 250 µg/kg), bewirkt keine Änderung dieser Mineralien und Hormone. Der porto-systemische (P/A) Gradient von Gastrin ist in allen Gruppen, der von Calcitonin und Parathormon in der Mehrzahl der untersuchten Gruppen > 1 . Werden vagotomierte Tiere nach der gefütterten Diät verglichen (faserfreie Diät nach TV und zugehöriger Schein-Operation gegenüber Normaldiät bei HSV, SSV und zugehöriger Schein-Operation), so zeigt sich, daß erhöhtes Gesamteiweiß und erniedrigter P/A-Gradient von Parathormon für faserfreie Diät charakteristisch sind.

Die Daten erlauben anzunehmen, daß bei der ad libitum gefütterten Ratte 1) vagale Denervation des Magenfundus eine Hypergastrinämie und nur leichte Veränderungen des Serum-Calciums bewirkt; 2) Änderungen des Calcium-Stoffwechsels nach Vagotomie nicht durch Änderungen des Grades der Gastrinämie und wahrscheinlich auch nicht durch Schwankungen calciotroper Hormone bedingt sind; 3) der Fasergehalt der gefütterten Diät die Immunoreaktivität calciotroper Hormone beeinflussen könnte.

Literaturverzeichnis

1. Grimelius, L., Johansson, H., Lundquist, G., Olazabal, A., Polak, J.H., Pearse, A.G.E.: The parathyroid glands in experimentally induced hypergastrinemia in the rat. *Scand. J. Gastroenterol.* 12, 739-744, (1977)
2. Krishnamra, M., Limlomwongse, L.: Possible role and mode of action of gastrin on calcium homeostasis in the rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 168, 72-76, (1981)
3. Limlomwongse, L., Krishnamra, N.: The mechanisms of action and target organ of protein-induced hypocalcemia. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 168, 72-76, (1981)
4. Schwille, P.O., Mühe, E., Gentsch, H., Schellerer, W., Scholz, D.: Gastrinemia, serum minerals and calciotropic hormones following highly selective vagotomy in duodenal ulcer patients. *Hepato-Gastroenterol.* 27, 121-129, (1980)
5. Scholz, D., Schwille, P.O., Schley, H.W., Hanisch, E., Bieger, D., Zeuner, E., Engelhardt, W.: Mineral metabolism and vitamin D status before and up to five years following highly selective vagotomy in duodenal ulcer patients. *Hepato-Gastroenterol.* 30, 102-106, (1983)
6. Klementsich, P., Kaplan, E.L., Heath III, H., North, P., Lee, C.: A gastric factor, calcitonin, and the hypocalcemia induced by gastrointestinal hormones. *Endocrinology* 105, 1234-1247, (1979)

7. Talmage, R.V., Grubb, S.A., Norimatsu, H., VanderWiel, G.J.: Evidence for an important physiological role for calcitonin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77, 609-613 (1980)
8. Hanisch, E., Schwille, P.O., Engelhardt, W.: Superselective vagotomy sparing blood vessels in the rat. *Res. exp. Med.* 175, 293-299 (1979)
9. Enochs, M.R., Johnson, L.R.: Trohpic effects of gastrointestinal hormones:physiological implications, *Fed. Proc.* 36, 1942-1947 (1977)
10. Dembinski, A.B., Johnson, L.R.: Growth of pancreas and gastrointestinal mucosa in antrectomized and gastrin-treated rats. *Endocrinology* 105, 769-773 (1979)
11. Talmage, R.V., Elliot, J.R.: Effect of time of injection on removal of Ca-45 and Sr85 by peritoneal lavage. *Proc.Soc. Exp. Biol. Med.* 99, 306-309 (1958)
12. Johnston, jr., C.C., Deiss, jr., R.P.: An inhibitory effect of thyrocalcitonin on calcium release in vivo and bone resorption in vitro. *Endocrinology* 78, 1139-1143, (1966)
13. Chen, P.S., Toribara, T.Y., Hübner, W.: Microdetermination of phosphorus. *Analyt. Chem.* 28, 1756-1758, (1956)
14. Stadil, F., Rehfeld, J.F.: Determination of gastrin in serum. An evaluation of the reliability of a RIA. *Scand. J. Gastroenterol.* 80, 101-112, (1973)

15. Dietrich, F.M., Hunziker, W.H., Fischer, J.A.: Synthetic human calcitonin: Analysis of antibodies obtained from various animal species and determination of immunoreactive hormone in human sera. *Acta endocr.* 80, 465-486, (1975)
16. Schwille, P.O.: Bestimmung von Parathormon. In: Domschke, W., Koch, H. (eds), *Diagnostik in der Gastroenterologie*. Thieme, Stuttgart, (1979)
17. Sachs, L.: *Statistische Auswertungsmethoden*, 3rd edn, Springer, Heidelberg, (1972)
18. Hanisch, E., Schwille, P.O.: Basal gastric secretion, mucosal blood flow and associated fasting blood hormones in the rat - effects of various forms of vagotomy. *Europ. Surg. Res.* 14, 368-376, (1982)
19. Domschke, S., Lux, G., Domschke, W.: Stimulatory effect of pentagastrin on growth hormone secretion in man. *Hepato-Gastroenterol.* 29, 213-215, (1982)
20. Hansen, E.W.: Wirkungen der Ballaststoffe am oberen Intestinaltrakt. *Klin. Wschr.* 60, 1475-1483, (1982)
21. Wortsman, J., Killam, L.J., Traykoff, R.B.: A rapid method for the determination of ultrafiltrable calcium in serum. *J. Lab. Clin. Med.* 98, 691-696, (1981)

22. Schwille, P.O., Scholz, D., Hanisch, E., Zeuner, E., Schwendtner, H., Husemann, B., Mühe, E., Sigel, A.: Urinary excretion of calcium, magnesium, oxalate and citrate in duodenal ulcer patients. Preliminary results before and up to five years after highly selective vagotomy. *Klin. Wschr.* 61, 845-850, (1983)
23. Isono, H., Shoumura, S.: Effects of vagotomy on the ultrastructure of the parathyroid gland of the rabbit. *Acta Anat.* 108, 273-280, (1980)
24. Warner, E., Siebert, H., Pannike, A.: Effects of vagotomy in rats on calcium absorption and serum iPTH levels. *Calcif. Tiss. Int.* 31 (Suppl.), 141, (1980)
25. Engelhardt, W., Grohmann, L., Schwille, P.O., Geus, A.: Calcium absorption in the rat as influenced by highly selective vagotomy with special regard to endogenous gastrin. *Res. exp. Med.* 180, 1-9, (1982)
26. Moossa, A.R., Hall, T.J., Hughes, R.C., Wood, R.A.B., Mackie, C.R., Hall, A.W.: Porto-systemic gradient of immunoreactive parathyroid hormone in man. *J. Surg. Res.* 25, 445-448, (1978)
27. Samann, N.A., Leavens, M.E.: Calcitonin-like immunoreactivity in the pituitary vasculature bed of man. *J.Clin. Endocr. Metab.* 53, 985-989, (1981)
28. Manning, R.M., Adami, S., Papapoulos, S.E., Glead, J.H., Hendy, G.N., Rosenblatt, M., O'Riordan, J.L.H.: A carboxy-terminal specific assay for human parathyroid hormone. *Clin. Endocr.* 15, 439-449, (1981)

29. Streibl, W., Minne, H., Raue, F., Ziegler, R.: Radioimmunoassay for human parathyroid hormone for differentiation between patients with hyperparathyroidism and normals. *Horm. Metab. Res.* 11, 375-376, (1979)
30. Lee, C.H., Kaplan, E.L., Sugimoto, J., Heath III, H.: A portal factor influences serum calcium homeostasis. *Ann. Surg.* 192, 459-464, (1980)

Tabelle 1

	Normaldiät				faserfreie Diät		
	Sham I	HSV	SSV	Sham II + S	Sham II + PG	Sham III	TV
I. Mineralien und Proteine im peripheren Serum							
Gesamtprotein; g/dl	4.6 ± 0.0 (10)	4.5 ± 0.1 (9)	4.5 ± 0.1 (6)	4.5 ± 0.1 (7)	4.4 ± 0.1 (8)	4.8 ± 0.1 (12)	4.6 ± 0.1 (7)
Gesamtcalcium; mg/dl	9.4 ± 0.1 (10)	8.9 ± 0.1 ^a (9)	8.8 ± 0.0 ^b (6)	9.0 ± 0.1 (9)	9.2 ± 0.1 (8)	9.4 ± 0.1 (10)	9.4 ± 0.1 (7)
ionisiertes Calcium; mg/dl	5.6 ± 0.1 (10)	5.8 ± 0.1 (10)	5.3 ± 0.1 (10)	5.2 ± 0.1 (10)	5.3 ± 0.1 (13)	5.2 ± 0.1 (12)	5.7 ± 0.1 ^b (9)
⁴⁵ Calcium; cpm/μl	7.8 ± 0.3 (10)	7.7 ± 0.5 (10)	7.4 ± 0.9 (8)	7.8 ± 0.5 (10)	8.1 ± 0.6 (11)	8.9 ± 0.8 (12)	9.1 ± 0.7 (8)
spezifische Aktivität; cpm/μg	83 ± 3 (10)	78 ± 10 (10)	50 ± 16 (10)	79 ± 10 (10)	47 ± 14 (13)	84 ± 11 (12)	77 ± 16 (9)
Magnesium; mg/dl	2.6 ± 0.1 (10)	2.5 ± 0.1 (9)	2.5 ± 0.1 (6)	2.4 ± 0.1 (9)	2.2 ± 0.1 (8)	2.3 ± 0.1 (11)	2.4 ± 0.1 (7)
Phosphat; mg/dl	11.3 ± 0.5 (10)	10.9 ± 0.4 (10)	11.0 ± 0.2 (8)	11.7 ± 0.4 (10)	11.7 ± 0.6 (13)	9.8 ± 0.2 (12)	11.1 ± 0.3 ^b (8)
II. Immunoreaktivität von Hormonen im peripheren und portalem Serum							
Gastrin; pg-equiv/ml							
Aorta	91 ± 14 (10)	215 ± 26 ^c (10)	183 ± 27 ^b (10)	109 ± 16 (10)	70 ± 8 ^a (13)	75 ± 7 (12)	288 ± 34 ^c (9)
Pfortader	178 ± 33 (10)	323 ± 68 (10)	307 ± 42 ^a (10)	185 ± 31 (10)	111 ± 16 ^a (13)	139 ± 16 (12)	434 ± 44 ^c (3)
P/A	1.9 ± 0.1 (10)	1.5 ± 0.3 (10)	1.8 ± 0.2 (10)	1.7 ± 0.2 (10)	1.6 ± 0.1 (13)	1.8 ± 0.1 (12)	1.6 ± 0.1 (9)
Calcitonin; pg-equiv/ml							
Aorta	71 ± 8 (8)	60 ± 12 (7)	55 ± 5 (5)	68 ± 6 (8)	63 ± 10 (11)	63 ± 5 (9)	94 ± 17 (6)
Pfortader	80 ± 10 (8)	61 ± 9 (10)	66 ± 19 (9)	65 ± 14 (7)	80 ± 9 (11)	69 ± 7 (11)	71 ± 11 (8)
P/A	1.5 ± 0.3 (8)	1.3 ± 0.3 (7)	1.1 ± 0.5 (5)	1.0 ± 0.2 (5)	1.4 ± 0.2 (10)	1.2 ± 0.2 (8)	0.7 ± 0.2 (5)
Parathormon; pg-equiv/ml							
Aorta	595 ± 33 (10)	676 ± 54 (10)	651 ± 28 (10)	698 ± 43 (10)	639 ± 46 (13)	651 ± 39 (12)	714 ± 69 (9)
Pfortader	1027 ± 180 ^a (10)	778 ± 58 (10)	892 ± 54 ^a (10)	827 ± 70 (10)	1305 ± 255 ^a (13)	714 ± 51 (12)	729 ± 57 (9)
P/A	1.9 ± 0.4 (10)	1.2 ± 0.1 (10)	1.4 ± 0.1 (10)	1.2 ± 0.1 (10)	2.1 ± 0.4 (13)	1.1 ± 0.1 (12)	1.1 ± 0.2 (9)

a: p < 0.05

b: p < 0.01

c: p < 0.001

versus Schein-Operation im gleichen Versuchsprotokoll

*: p < 0.05 versus Aorta

Einfluß von Vagotomien (HSV, SSV, TV) oder zugehörige Schein-Operation (Sham I, Sham III), und von Schein-Operation mit zusätzlicher Injektion von Pentagastrin (Sham II + PG) oder Kochsalz-Vehikel (Sham II + S) auf Mineralien und Protein im peripheren Serum (Sektion I), Immunoreaktivität von Hormonen (Gastrin, Calcitonin, Parathormon) im peripheren und portalen Serum, einschließlich der porto-aortalen (P/A) Gradienten (Sektion II) bei der Ratte. () : Anzahl Beobachtungen

Tabelle 2

	Gastrin		Calcitonin		Parathormon		Gesamtprotein	
	P/A		P/A		P/A		P/A	g/dl
Normaldiät	1.75 ± 0.14		1.31 ± 0.19		1.48 ± 0.15		4.50 ± 0.01	
(Sham I + HSV + SSV)	(30)		(19)		(30)		(25)	
faserfreie Diät	1.73 ± 0.08		0.97 ± 0.15		1.13 ± 0.09*		4.71 ± 0.07**	
(Sham III + TV)	(21)		(13)		(21)		(19)	

*: $p < 0.05$ } versus Normaldiät
 ...: $p < 0.01$ }

Einfluß der gefütterten Diät (normaler Fasergehalt in den Gruppen Sham I, HSV, SSV, gegenüber faserfreiem Futter in den Gruppen Sham III, TV) auf Gesamtprotein und Hormon-Gradienten im Serum bei der Ratte. (): Anzahl Beobachtungen

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Dr. P. O. Schwille für die Überlassung des Themas und seine stete Unterstützung und Hilfsbereitschaft bei der Durchführung dieser Arbeit.

Ferner danke ich B. Schreiber, K. Schwille, I. Goldberg für technische und Sekretariatsarbeit. Dr. W. Engelhardt und Dr. E. Hanisch übernahmen freundlicherweise die Durchsicht des Manuskriptes und steuerten ihr Wissen aus anderen Versuchen bei. Die Arbeit wurde durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft unterstützt (Schw 210/3).

Lebenslauf

Am 26. Juli 1956 wurde ich als einziges Kind des Prokuristen Adolf Rittinger und seiner Ehefrau Emilie, geb. Metzger, in Nürnberg geboren.

Von 1963 bis 1967 besuchte ich die Grundschule in Nürnberg. Anschließend wechselte ich auf das Melanchthon-Gymnasium in Nürnberg über, in dem ich im Sommer 1976 die Reifeprüfung ablegte.

Nachdem ich von Januar 1977 bis Ende April 1977 einen Teil meines Grundwehrdienstes im Sanitätsdienst der Bundeswehr in Kempten abgeleistet hatte, wurde mir im Sommer-Semester 1977 ein Studienplatz für Humanmedizin an der Universität Erlangen zugeteilt.

Hier bestand ich im März 1979 das Physikum.

Am 6. Mai 1983 bestand ich in Erlangen das medizinische Staatsexamen.

